

**ÜBER DAS VERHALTEN VON GLUCOSE,
INSULIN UND ABHÄNGIGER PARAMETER
WAHREND LANGDAUERNDER, PARENTERALER
GLUCOSEZUFUHR IM BEREICH
SUBSTIMULATORISCHER DOSEN**

Franz Heigenhauser

1975

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

ÜBER DAS VERHALTEN VON GLUCOSE, INSULIN UND
ABHÄNGIGER PARAMETER WÄHREND LANGDAUERNDER,
PARENTERALER GLUCOSEZUFUHR IM BEREICH SUB-
STIMULATORISCHER DOSEN

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



Vorgelegt von

F R A N Z H E I G E N H A U S E R

aus Reit im Winkl

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1975



Meine Frau, I. Wilhelmine, geb. v. d. V.
als Tochter des Herrn, von der
ich diese Briefe an M. persönlich für
die Unterstützung meines Schicksals
zu schreiben habe.

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1. Begriffsbildung
2. Forschungsanforderungen
3. Methodische Grundlagen
4. Statistische Methoden
5. Datenverarbeitung
6. Ergebnisse und deren Interpretation

3. ERGEBNISSE

Herrn Prof. N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas. Ich bin ihm sowie Herrn Dr. M. Marshall für die Unterstützung bei meiner Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

4. DISKUSSION

1. Allgemeine Zusammenfassung
2. Ergebnisse der Hauptuntersuchung
3. Ergebnisse der Kontrolluntersuchung
4. Diskussion der Ergebnisse
5. Zusammenfassung der Ergebnisse
6. Ergebnisse der Hauptuntersuchung
7. Ergebnisse der Kontrolluntersuchung
8. Ergebnisse der Hauptuntersuchung
9. Ergebnisse der Kontrolluntersuchung
10. Ergebnisse der Hauptuntersuchung
11. Ergebnisse der Kontrolluntersuchung
12. Ergebnisse der Hauptuntersuchung
13. Ergebnisse der Kontrolluntersuchung
14. Ergebnisse der Hauptuntersuchung
15. Ergebnisse der Kontrolluntersuchung

INHALTSVERZEICHNIS

A.	EINLEITUNG	S. 1
B.	METHODIK	S. 7
	I. Versuchsaufbau	S. 7
	II. Versuchseinteilung	S. 8
	III. Bestimmungsmethoden	S. 9
	1. Blutglucose	S. 9
	2. Freie Fettsäuren (FFS)	S. 9
	3. Insulin	S. 9
	4. Kalium und übrige Versuchsparameter	S. 9
	IV. Statistik	S. 9
C.	ERGEBNISSE	S. 10
	I. Blutglucose	S. 10
	1. Zufuhrtrate 0,1	S. 10
	2. Versuche mit größeren Zufuhrraten	S. 10
	a) Zufuhrtrate 0,2 g Glucose/kg/h	S. 10
	b) Zufuhrtrate 0,3 g Glucose/kg/h	S. 10
	c) Zufuhrtrate 0,4 g Glucose/kg/h	S. 11
	II. Insulin	S. 11
	1. Allgemeine Bemerkungen	S. 11
	2. Zufuhrtrate 0,1 g Glucose/kg/h	S. 12
	3. Ergebnisse der Kontrollversuche	S. 12
	a) 10-fach Bestimmungen	S. 12
	b) Leerversuche	S. 13
	4. Bewertung der Ergebnisse der Kontrollversuche	S. 14
	5. Zufuhrtrate 0,2 g Glucose/kg/h	S. 15
	6. Zufuhrtrate 0,3 g Glucose/kg/h	S. 15
	7. Zufuhrtrate 0,4 g Glucose/kg/h	S. 16
	8. Vergleich mit den Ergebnissen bei der Zufuhrtrate 0,1 g Glucose/kg/h	S. 16

III. Freie Fettsäuren	S. 17
1. Allgemeine Bemerkungen	S. 17
2. Zufuhrtrate 0,1 g Glucose/kg/h	S. 17
3. Zufuhrtrate 0,2 g Glucose/kg/h	S. 17
4. Zufuhrtrate 0,3 bzw. 0,4 g Glucose/kg/h	S. 17
IV. Kalium	S. 18
V. Übrige Versuchsparameter	S. 18
D. D I S K U S S I O N	S. 19
E. Z U S A M M E N F A S S U N G	S. 24
F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	S. 46

A. E I N L E I T U N G

Die bedeutende Rolle von Glucose im Stoffwechsel ist hinreichend bekannt. Sie ist der Ausgangspunkt für den Zitratzyklus, unter physiologischen Bedingungen das einzige Energieverwertungsprodukt der Nervenzellen, sowie das einzige Stimulans für eine biphasische Insulinsekretion (11).

Da jedoch langdauernde Glucoseinfusionen in kalorisch ausreichender Menge in vieler Hinsicht unphysiologisch sind, war es das Ziel dieser Arbeit, die Stoffwechselreaktion bei niedrigen, d. h. dem kalorischen Grundumsatz in etwa entsprechenden Glucosezufuhrdaten, zu untersuchen. In Bezug auf das Insulinspiegelverhalten im peripheren Blut war die Bestimmung der substimulatorischen Grenzzufuhrdaten von besonderem Interesse.

Die Verwendung einer Infusionspumpe war der Garant für eine kontinuierliche und exakt bestimmbare Zufuhrdaten. Durch die lange Infusionszeit stellte sich ein Gleichgewichtszustand im Stoffwechsel ein. Die Einhaltung dieser definierten Bedingungen läßt am ehesten eine Aussage über die einzelnen Stoffwechselparameter zu.

Nach neueren Erkenntnissen ist Glucose nicht der einzige Metabolit, der die Insulinsekretion beeinflußt. Es konnte nachgewiesen werden, daß Aminosäuren (14), Ketonkörper (34), sowie kurzkettige (23), mittelkettige (7) und langkettige Fettsäuren (18) unter bestimmten Voraussetzungen eine Insulinfreisetzung induzieren können. Außerdem ist bekannt, daß verschiedene HVL-Proteohormone (6), (27), (48), Steroide (3), (46) und Enterohormone (10), (53), (61) eine stimulatorische bzw. inhibitorische Wirkung auf die Insulinfreisetzung ausüben bzw. die Reaktion auf verschiedene Pharmaka modifizieren können.

Trotz dieser Erkenntnisse ist die dominierende Rolle von Glucose in der Regulation der Insulinfreisetzung unumstritten (16), (17).

Die intravenöse Glucosezufuhr stellt ein permanentes Stimulans für die Insulinsekretion dar. Die Bestimmung des dabei ausgeschütteten Insulins gestattet Aussagen über die Wechselbeziehungen von Blutglucosespiegel und Insulinfreisetzung.

Eine direkte Bestimmungsmethode für Plasmainsulin existiert bisher nicht. Das radioimmunologisch bestimmte Insulin läßt daher keine streng absolute sondern nur eine relative Aussage über die glucoseinduzierte Insulinfreisetzung zu (40), (54), (64). Die angewandte Methode erlaubt auch keine Unterscheidung von Proinsulin und Insulin (40), (51), (58), so daß die gemessenen Insulinwerte auch Proinsulin enthalten.

Über den genauen Mechanismus der Insulinfreisetzung herrscht keine einheitliche Meinung. Von verschiedenen Autoren werden bestimmte Reglersysteme für die Insulinsekretion postuliert. Goetz et al. (16) fanden eine Insulinausschüttung bei Glucoseinfusionen in das Pfortadersystem des Hundes, trotzdem sich die arterielle Blutglucose nicht erhöhte. Aufgrund dieser Tatsache postulieren sie einen extrapankreatischen, kohlenhydratsensiblen Regler für die Insulinsekretion.

Die Existenz eines entero-pankreatischen Regulatorprinzips (entero-betacell axis) fordern David W. et al. (11). Der Rezeptor wird im Duodenum lokalisiert, als hormoneller Transmitter wird Sekretin (28) vermutet. Gestützt wird diese Hypothese von zwei experimentellen Beobachtungen:

1. Orale Glucosebelastungen induzieren eine signifikant höhere Insulinantwort als quantitativ äquivalente i.v. Belastungen.

2. Die Blutglucosespiegel sind bei angeführten Belastungsformen annähernd gleich.

Aus diesen beiden Beobachtungen folgt, daß die größere Insulinausschüttung bei oraler Belastung nicht glykämisch bedingt sein kann, und ihre Erklärung nur in der Annahme dieses entero-pankreatischen Regulatorprinzips finden kann.

Die Kinetik der Insulinfreisetzung aus den Beta-Zellen selbst, wird von mehreren Autoren (9), (11), (48) übereinstimmend mit einem "zwei Pool-System" beschrieben:

Ein kleiner, schnell mobilisierbarer Pool verantwortlich für die frühe Insulinausschüttung ("early peak") welche 1 - 2 Minuten nach Stimulation einsetzt, und ein zweites, viel größeres Kompartement, das die verzögerte anhaltende Insulinfreisetzung unterhält.

Die Frage des Glucoseerkennungsmechanismus der Beta-Zellen dagegen ist umstritten. Matschinsky et al. (41) plädieren für einen unspezifischen Glucoserezeptor, der in der Zellmembran lokalisiert sein soll. Die unterschiedliche Potenz der Insulinfreisetzung bestimmter Monosacharide (6), (21), (31), (36) Polyole (30), (39), wird mit der unterschiedlichen Affinität dieser Stimulantien zum Rezeptor erklärt. Die Hemmung der glucoseinduzierten Insulinfreisetzung durch Manoheptulose (6) und 2-Desoxyglucose (26), (36), erklären sie dahingehend, daß diese beiden Metaboliten Glucose am Rezeptor kompetitiv verdrängen, jedoch selbst wenig oder keine Potenz besitzen, Insulin freizusetzen.

Grey et al. (20) dagegen plädieren für ein glucoseinduzierbares Enzymsystem in den Beta-Zellen. Sie führen an, daß die biochemischen Charakteristika der Beta-Zellen denen der Leberparenchymzellen sehr ähneln (1), (41), (49). Weiterhin beweisend für ihre These führen sie ihre eigenen Ergebnisse an:

Kohlenhydratreiche Ernährung bei Ratten erhöhte die Insulinsekretion nach Glucosestimulation, während kohlenhydratarme Diät das Gegenteil bewirkte. Eine 48-stündige Nahrungskarenz führte bei den gleichen Tieren nach Glucosegabe zu wesentlich geringeren Insulinspiegeln (bei etwa gleicher Blutglucose), als regelmäßige Nahrungsaufnahme. Dagegen ließen sich die Auswirkungen des 48-stündigen Fastens auf die Insulinsekretion durch intermittierende Gaben von kalorisch unbedeutenden Glucosemengen aufheben.

Verschiedene Versuche, eine mathematische Relation zwischen Insulinausschüttung und Glucosespiegel herzustellen, führten bisher noch zu keinem befriedigenden Ergebnis. Man bildete die Quotienten aus Insulin und Glucosespiegel (46), Insulinkonzentration im steady-state und Nüchterninsulinwert (2), oder man versuchte den Anstieg der Blutglucose mit dem Insulinanstieg in Verbindung zu bringen (54). Porte (48) schreibt, daß es sehr schwierig sei, Voraussagen über die Größe der Insulinausschüttung nach Glucosebelastung zu treffen, da neben der Dosis eine starke Abhängigkeit von der Kohlenhydrattoleranz, der Kohlenhydratvorbelastung, dem basalen Insulinspiegel und der Größe des Insulinpools in den Beta-Zellen existiere.

Die Annahme, Insulin wirke nur auf den Kohlenhydratstoffwechsel, muß revidiert werden. Nach neueren Erkenntnissen spielt Insulin eine wichtige Rolle im gesamten Stoffwechsel bzw. auf verschiedene Transportvorgänge.

Unter der Einwirkung von Insulin kommt es zu einem Abfall der freien Fettsäuren. Dieser Mechanismus ist sehr empfindlich. Die Reaktion der freien Fettsäuren setzt früher ein als die der Glucose. Diese Wirkung von Insulin wird auf eine verminderte Lipolyse bzw. eine gesteigerte Veresterung von Fettsäuren in verschiedenen Organen, hauptsächlich Leber und Fettgewebe, zurückgeführt (12). Das Fettgewebe reagiert sehr em-

pfündlich auf Insulin, das die Aufnahme von Glucose und die Bildung von α -Glycerophosphat, einem wichtigen Metaboliten zur Veresterung der FFS, fördert (50). Es konnte jedoch auch gezeigt werden, daß Insulin unabhängig von Glucose eine antilipolytische Wirkung besitzt (24), (62). Die Wirkung des Insulins auf das Fettgewebe zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit. Besonders sensibel reagieren Kinder unter 15 Jahren, während Erwachsene über 50 Jahre fast keine Reaktion zeigen (19).

Man nimmt heute an, daß Insulin den Glucosetransport durch die Zellmembran fördert (33), (45). Eine Ausnahme hiervon bildet die Leberparenchymzelle, die für Glucose frei permeabel ist. Bei dem Glucosetransport handelt es sich wahrscheinlich um eine erleichterte Diffusion mittels eines Carriersystems, das in der Zellmembran lokalisiert wird. Da bei hohen Blutglucosekonzentrationen das Transportsystem auch bei Insulinmangel funktionsfähig bleibt, wird vermutet, daß Insulin nur die Charakteristika dieses Systems modifiziert. Durch Gabe von Insulin wird das $V_{\max}$ des Systems größer während sich K_m verkleinert, d. h. die Affinität des Systems zu Glucose wird größer.

Unter dem Einfluß von Insulin kommt es zu einem vermehrten Einstrom von Kalium in die Zelle. Bei diesem Prozeß handelt es sich um einen aktiven Transport. Noch ist nicht geklärt, ob es sich dabei um einen primären Insulineffekt auf das Transportsystem oder um einen sekundären Effekt, bedingt durch die geänderte Stoffwechsellage, handelt.

Praktische Bedeutung hat diese Insulinwirkung bei der Therapie des diabetischen Koma, wo zusammen mit dem Insulin Kalium verabreicht wird, um einer Hypokaliämie vorzubeugen.

Unabhängig vom Glucosetransport wird durch Insulin der Aminosäuretransport beschleunigt. Die Aminosäuren werden ebenfalls wie Kalium aktiv transportiert. Es konnten intrazelluläre Anreicherungen auf das Zwei- bis Dreifache der Konzentration der entsprechenden Aminosäure im Inkubationsmedium nachgewiesen werden.

Insulin hat eine fördernde Wirkung auf die Proteinsynthese. Es wird angenommen, daß unter Insulin ein spezifisches, ribosomales Protein gebildet wird, welches für die Bindung der Messenger-RNA an die Ribosomen erforderlich ist (translation factor) (63).

B. M E T H O D I K

I. Versuchsaufbau

Die Versuche wurden an 12 männlichen Studenten durchgeführt. Alle Probanden waren normalgewichtige, kreislauf- und stoffwechselgesunde Personen. Das Alter schwankte zwischen 21 und 26 Jahren (Mittel 23,5 Jahre), das Körpergewicht zwischen 65 und 83 kg (Mittel 72,5 kg).

Vor Versuchsbeginn wurden die 10 - 14 Stunden nüchternen Personen zur Miktion veranlaßt, um eine Flüssigkeitsbilanz aufstellen zu können. Während der Infusion wurden möglichst strenge Grundumsatzbedingungen eingehalten. Die VP standen nur zur Miktion auf.

In die linke Cubitalvene wurde 5 %ige elektrolytfreie Glucoselösung bzw. bei VP₁₁ isotone NaCl infundiert (Mengenangabe s. Tab. 1). Durch die stufenlose Einstellmöglichkeit der Laufgeschwindigkeit der Motorpumpe (Fa. Harvard Apparatus Company, Dover, Mass., USA) war jede Belastungsstufe möglich. Die einzelnen Zufuhrrenten betrugen 0,1/0,2/0,3 und 0,4 g Glucose/kg/h. Die exakten Zufuhrrenten wurden durch Eichung der Pumpe vor Versuchsbeginn bestimmt. Eine Kontrolle der Genauigkeit der Zufuhrrente erfolgte durch Registrierung der während des Versuchs infundierten Flüssigkeitsmenge. Diese Kontrollen ergaben, daß die Pumpe die eingestellten Infusionsraten über die Dauer des Versuchs exakt einhalten konnte.

Die Infusionsdauer betrug zwischen 255 und 315 Minuten. Blut wurde durch eine Braunüle (Fa. Braun Melsungen) aus der Cubitalvene des rechten Armes entnommen. Die erhaltenen Blutproben wurden sofort zentrifugiert.

Ein Teil der gewonnenen Plasma wurde gleich aufgearbeitet (FFS und Glucosebestimmungen), der andere Teil bei -20°C eingefroren.

Vor Versuchsbeginn wurde jeweils ein Nullwert abgenommen. Nach Anlegen der Infusion wurde die erste Probe nach 15 Minuten, die weiteren in 30 minütigem Abstand entnommen.

II. Versuchseinteilung

An den 12 VP wurden 15 Versuche durchgeführt, die alle zur Auswertung kamen.

In Tabelle 1 wird die Zahl der Versuche, bezogen auf die Zufuhrtrate von Glucose bzw. NaCl dargestellt.

Tabelle 1:

Art der Infusion	Zufuhrtrate	Anzahl der Versuche
Glucose	0,1 g/kg/h	3
Glucose	0,2 g/kg/h	3
Glucose	0,3 g/kg/h	3
Glucose	0,4 g/kg/h	3
NaCl (0,9 %)	2,5 ml/min	1

Weiterhin wurden zwei Versuche unter gleichen Bedingungen ohne Glucosebelastung durchgeführt, um die physiologischen Schwankungen der Versuchsparameter während der Infusionsdauer zu ermitteln.

III. Bestimmungsmethoden

1. Blutglucose wurde enzymatisch nach der Glucose-Oxydase-Methode mit der Biochemica Test-Combination Nr. 15983 der Fa. Böhringer, Mannheim, bestimmt.
2. Die nicht veresterten Fettsäuren wurden titrimetrisch gemessen, nach Dole in der Modifikation nach Trout et al. (60), (66).
3. Die Bestimmung von Insulin erfolgte radioimmunologisch im Triplikat nach der Methode von Hales und Randle (22). Die Materialien stammten aus dem Radiochemical Centre Amersham, England.
4. Kalium, Natrium, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff-N und Calcium wurden entsprechend den Vorschriften mit dem Autoanalyser des Kliniklabors bestimmt.

IV. Statistik

Die Standardabweichung wurde nach der Formel

$$G = \frac{\sqrt{\sum (m_i - x)^2}}{n}$$

ermittelt, die prozentuale Abweichung mit der Formel

$$S = \frac{G}{m_i} \cdot 100$$

bestimmt.

Die Sigmagrenzen als Koeffizienten der Lageparameter wurden nach dem ungewogenen Mittel errechnet.

C. E R G E B N I S S E

I. Blutglucose

1. Bei der Zufuhrtrate von 0,1 g/kg/h ($n=3$) kommt es zu einem minimalen, initialen Anstieg (maximal 11 mg/100 ml) der Blutglucose (s. Tab. 4). Das "steady-state" wird bei dieser Versuchsreihe bereits nach 45 Minuten erreicht. Die Gleichgewichtsspiegel liegen geringfügig (-4 mg/100 ml bis -2 mg/100 ml) unter den Nüchternwerten. Alle Versuchspersonen zeigen die gleiche Reaktion.
2. Bei den Versuchen mit größeren Zufuhrtraten zeigt die Blutglucose ihr typisches Verhalten:
Nach Infusionsbeginn erfolgt ein steiler Anstieg. Das Maximum wird nach etwa 45 - 75 Minuten erreicht. Nach einem Abfall stellt sich ein Gleichgewichtsspiegel ein (75 - 135 Minuten), der stets höher liegt als der Nüchternwert.
 - a) Bei der Zufuhrtrate 0,2 g/kg/h steigt Blutglucose in den ersten 45 Minuten im Mittel um 0,85 mg %/min. Die Maximalwerte betragen 104, 124 und 98 mg/100 ml (Mittel 108,3 mg/100 ml). Das Gleichgewichtsniveau liegt im Mittel bei etwa 93 mg/100 ml. Die Einstellung dieses Gleichgewichtsspiegels erfolgt nach 135 Minuten. Die Differenz des Gleichgewichtsspiegels zum Nüchternwert beträgt 23 mg/100 ml (s. Tab. 5).
 - b) Die Anstiegsgeschwindigkeit bei der Zufuhrtrate 0,3 g/kg/h beträgt 1,35 mg %/min in den ersten Minuten. Die Maximalwerte streuen gegenüber der Zufuhrtrate 0,2 g/kg/h erheblich: 141, 121, 155 mg/100 ml (Mittel: 133,3 mg/100 ml). Die Differenz zum Nüchternwert beträgt 36 mg/100 ml (s. Tab. 6).

c) Für die Glucosebelastung 0,4 g/kg/h ergeben sich folgende Daten:

Mittlere Anstiegsgeschwindigkeit ist 1,68 mg %/min, die Maximalwerte betragen 135, 182 und 174 mg/100 ml. Der mittlere Maximalwert liegt bei 160 mg/100 ml. Die Höhe des mittleren Gleichgewichtsspiegels ist 125 mg/100 ml. Die Einstellung des Gleichgewichtsspiegels erfolgte nach 135 Minuten. Die Differenz des Gleichgewichtsspiegels zum Nüchternwert beträgt 40 mg/100 ml. (s. Tab. 7).

II. Insulin

1. Allgemeine Feststellungen

Die Insulinantwort nach intravenöser Glucosegabe weist folgende Charakteristika auf:

Bei niedrigen Belastungsstufen (0,1 und 0,2) zeigt sich eine von individuellen Faktoren weniger modifizierte, mehr von der Dosis bestimmte Reaktion, während bei höheren Belastungsstufen (0,3 und 0,4) eine individuell unterschiedliche Reaktionsantwort in den Vordergrund tritt. Ein Vergleich der prozentualen Standardabweichung s bestätigt dies. Der Mittelwert von s steigt von 10,8 % bei den Versuchen mit den Belastungsstufen 0,1 und 0,2 g/kg/h auf 17,8 % bei den Versuchen mit 0,3 und 0,4 g/kg/h.

Der Anstieg des Insulinspiegels erfolgt verzögert gegen den Glucoseanstieg. Das Maximum wird etwa 60 Minuten nach dem Glucosehöchstwert erreicht. Es erfolgt dann ein Abfall, der sich jedoch nicht auf ein eindeutiges steady-state einpendelt. Je höher die Zufuhr rate desto mehr oszillieren die Werte in dieser Phase.

Eine mathematische Relation zwischen Blutglucosespiegel und Insulinspiegel konnte nur für die Belastungsstufe 0,2 g/kg/h gefunden werden. Es wurde der Quotient gebildet aus der Summe der Differenzen von Versuchswerten und Nullwerten von Glucose und Insulin. Dieser Quotient wurde als Q bezeichnet.

$$Q(G/I) = \frac{(Gl_n - Gl_o)}{(I_n - I_o)}$$

2. Zufuhr rate 0,1 g/kg/h

Bei der Zufuhr rate von 0,1 g/kg/h konnte keine Änderung des Insulinspiegels registriert werden. Als maximaler Anstieg ergab sich 2μ E/ml, der mittlere betrug $1,0 \mu$ E/ml (s. Tab. 4). Zur Klärung der Frage, ob diese Abweichungen als glucoseinduzierter Insulinanstieg zu deuten sind oder in der Ungenauigkeit der Methode liegen, wurden verschiedene Kontrollversuche gemacht.

3. Ergebnisse der Kontrollversuche

a) 10-fach Bestimmungen

Um eine Aussage über die Genauigkeit der Bestimmungsmethode in dem Untersuchungsbereich machen zu können, wurden von zwei Proben 10-fach Bestimmungen angefertigt (s. Tab. 2).

Die maximalen Differenzen betrugen jeweils 3μ E/ml, als größte Abweichung von den Mittelwerten ergaben sich $1,4 \mu$ E/ml (= 8,9 %) bzw. $1,7 \mu$ E/ml (= 10,4 %).

Als Sigmaxwerte ergaben sich $\sigma_1 = 1,16 \mu$ E/ml bzw. $\sigma_2 = 1,32 \mu$ E/ml.

Tabelle 2:

10-fach Bestimmungen von Insulinproben

15	17
14	15
16	18
17	18
17	16
15	15
14	16
15	15
17	15
16	18
$m_i = 15,6$	$m_i = 16,3$
$\sigma_1 = 1,16$	$\sigma_2 = 1,32$

Die relative Genauigkeit der Methode in diesem Bereich überrascht nicht, wenn man die Eichkurve (Abb. 1) betrachtet. Durch ihre hyperbelähnliche Form verläuft sie im Bereich kleiner Insulinwerte sehr steil, so daß jedem Zählwert ein eindeutiger Insulinwert zugeordnet werden kann.

b) Leerversuche

Um eventuelle physiologische Schwankungen der Insulinwerte während der Versuchszeit zu ermitteln, wurden zwei Leerversuche unter gleichen Bedingungen durchgeführt.

Tabelle 3:

Versuch Nr. 12 und 13 - Leerversuche

Minuten	Insulin	
0	14	15
15	14	14
45	14	14
75	16	14
105	15	14
135	15	14
165	15	14
195	16	14
225	16	15
255	16	14
	$m_i = 15,1$	$m_i = 14,2$

Hierbei ergaben sich geringe Abweichungen der Insulinwerte von $1 \mu \text{ E/ml}$ bzw. $2 \mu \text{ E/ml}$, so daß physiologische Schwankungen des Insulinspiegels während der Versuchszeit ausgeschlossen werden müssen.

4. Bewertung der Ergebnisse der Kontrollversuche

Die Ergebnisse der Kontrollversuche ergeben, daß die Veränderungen der Insulinwerte bei der Zufhrate $0,1 \text{ g/kg/h}$ ($\Delta_{\text{max}} = 2 \mu \text{ E/ml}$) eindeutig innerhalb der Grenzen von $2 \cdot \zeta_1 = 2,32 \mu \text{ E/ml}$ bzw. $2 \cdot \zeta_2 = 2,72 \mu \text{ E/ml}$ liegen, und daher von keinem signifikanten Anstieg der Insulinwerte gesprochen werden kann.

5. Zufuhrtrate 0,2 g/kg/h

Führt man 0,2 g/kg/h zu, so steigen die Insulinwerte im Mittel um $11 \mu \text{ E/ml}$ an (s. Tab. 5). Erreicht werden diese Maxima nach etwa 105 - 135 Minuten. Die Werte des Gleichgewichtsspiegels liegen geringfügig über den Nüchternwerten. Alle VP zeigen wie bei den Versuchen mit 0,1 g/kg/h ähnliche Reaktion. Die geringen Abweichungen der Werte Q (5/8/5,55/5,39) bestätigen dies. Dieses Ergebnis macht es wahrscheinlich, daß die Insulinantwort bei diesen Zufuhrtraten nicht wesentlich von individuellen Faktoren modifiziert wird. Der Anstieg der Insulinwerte im Mittel um $11 \mu \text{ E/ml}$ muß als signifikant erachtet werden. Er liegt eindeutig außerhalb der Grenzen von $2 \cdot \mathcal{G}_1$ bzw. $2 \cdot \mathcal{G}_2$. Bezüglich des Insulinspiegelverhaltens im peripheren Blut kann damit postuliert werden, daß zwischen 0,1 und 0,2 g/kg/h die substimulatorische Grenzzufuhrtrate liegt.

6. Zufuhrtrate 0,3 g/kg/h

Bei der Zufuhrtrate von 0,3 g/kg/h beginnen die Insulinwerte früher zu steigen und erreichen bereits nach 75 - 105 Minuten ihre Maximalwerte. Sie liegen bei 48, 63 und $43 \mu \text{ E/ml}$.

Es stellt sich kein eindeutiger Gleichgewichtsspiegel ein (s. Tab. 6). Die Werte Q streuen gegenüber der Zufuhrtrate von 0,2 g/kg/h erheblich:

$$V_5 : Q = 2,65$$

$$V_6 : Q = 1,20$$

$$V_{10} : Q \approx 3,33$$

Die größeren prozentualen Abweichungen und die Differenzen der Werte Q weisen darauf hin, daß bei dieser Zufuhr-rate zusätzlich individuelle Faktoren eine wesentliche Rolle spielen.

7. Zufuhr-rate 0,4 g/kg/h

Führt man 0,4 g/kg/h zu, so bestätigt sich der angedeutete Trend. Die Insulinmaximalwerte streuen erheblich (52, 110/ und 41 μ E/ml). Die prozentualen Standardabweichungen werden so groß, daß nicht mehr von einer statistischen Normalverteilung gesprochen werden kann. Der größte Wert liegt bei 62 % (s. Tab. 7). Die Werte für Q liegen wie folgt:

$$\begin{aligned} V_1 & : Q = 2,62 \\ V_2 & : Q = 1,825 \\ V_{10} & : Q = 3,76 \end{aligned}$$

8. Zufuhr-rate 1 g/kg/h

Zieht man die Ergebnisse von Kuchlbauer (29) zum Vergleich heran, so läßt sich dieser Trend weiter verfolgen. Für die Zufuhr-rate 1 g/kg/h ergibt sich bei ihm eine mittlere Standardabweichung von 59,04 %, während ein Spitzenwert bei 80 % liegt.

III. Freie Fettsäuren

1. Allgemeine Bemerkungen

Die FFS reagieren auf einen Anstieg der Insulin- bzw. Glucosespiegel mit einem Abfall, der sich bei den Versuchen mit niedrigen Zufuhrraten (0,1 und 0,2 g/kg/h) in einen Anstieg umkehrt, während er sich bei den Versuchen mit den Zufuhrraten 0,3 und 0,4 g/kg/h auf ein Plateau einpendelt.

2. Zufuhr 0,1 g/kg/h

Bei der Zufuhr von 0,1 g/kg/h kommt es in den ersten 45 Minuten zu einem Abfall von 0,08 mval/l (= 14,8 %) der dann in einen Anstieg umschlägt (0,072 mval/l/h). Alle Probanden zeigen gleiche Reaktion (s. Tab. 4).

3. Zufuhr 0,2 g/kg/h

Beträgt die Zufuhrrate 0,2 g/kg/h, so erfolgt bereits ein deutlicher Abfall von 0,243 mval/l (31 % nach 45 Minuten), der sich nach 75 Minuten ebenfalls in einen Anstieg, aber mit flacherer Tendenz (0,035 mval/l/h) umschlägt.

4. Verhalten der FFS bei den Zufuhrraten 0,3 und 0,4 g/kg/h

Die Reaktion der FFS bei den Zufuhrraten 0,3 und 0,4 g/kg/h ist gleich. Einem Abfall folgt nach etwa 145 Minuten die Einstellung eines Gleichgewichtsspiegels.

Der Gleichgewichtsspiegel liegt für 0,3 g/kg/h etwa bei 0,27 mval/l, während er für die Dosis 0,4 g/kg/h etwa bei 0,20 mval/l liegt. Die Differenzen der Gleichgewichtsspiegel zu den Nüchternwerten belaufen sich bei 0,3 g/kg/h auf 0,46 mval/l, bei 0,4 g/kg/h auf 0,41 mval/l.

Die prozentualen Abfälle bei der Dosis 0,3 g/kg/h liegen bei 34,2 % nach 45 Minuten bzw. 42,7 % nach 105 Minuten (s. Tab. 6). Für 0,4 g/kg/h ergaben sich die Werte 38 % nach 45 Minuten und 58 % nach 105 Minuten (s. Tab. 7).

IV. Kalium

Alle VP, die einen erhöhten Insulinspiegel aufweisen, reagieren mit einem Abfall der Kaliumkonzentrationen. Für 0,1 g/kg/h ergeben sich keine tendenziellen Veränderungen der Kaliumkonzentrationen (s. Tab. 4, 5, 6, 7). Eine Relation zwischen Insulinstieg und Kaliumabfall konnte nicht gefunden werden.

V. Übrige Versuchsparameter

Für die anderen bestimmten Parameter Natrium, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff-N, Calcium, konnten bei keinem Versuch tendenzielle Veränderungen festgestellt werden (s. Tab. 4, 5, 6, 7).

D. DISKUSSION

Während bei den vorangegangenen Versuchsreihen an unserer Klinik (29), (35), (65), Glucosemengen infundiert wurden, die weit überkalorisch waren, war es das Ziel dieser Arbeit, die Stoffwechselreaktion bei Glucosezufuhrdaten zu untersuchen, die um den Bereich des Kalorienbedarfes bei Grundumsatzbedingungen lagen. Bezogen auf eine 70 kg schwere Versuchsperson entsprechen 0,1 g/kg/h einem physiologischen Kalorienäquivalent von 28 kcal/h, 0,2 g/kg/h von 56 kcal/h. Geht man von der Annahme aus, daß der Grundumsatz eines normalgewichtigen, jungen Menschen etwa bei 65, kcal/h liegt (55), so bedeutet dies, daß die Dosis 0,1 g/kg/h unterkalorisch ist, die Dosis 0,2 g/kg/h an der Grenze einer kalorisch ausreichenden Ernährung liegt, während die höheren Dosen darüber liegen.

Was die Kinetik der Blutglucose während der Infusion betrifft, so können für die Dosen 0,2 g/kg/h, 0,3 g/kg/h und 0,4 g/kg/h die Ergebnisse anderer Autoren bestätigt werden (4), (15), (25), (32), (35), (45). Für die Dosis 0,1 g/kg/h ergab sich eine andere Charakteristik. Einem anfänglichen Anstieg von etwa 5 mg/100 ml folgte ein Abfall auf einen Gleichgewichtsspiegel unterhalb des Nüchterwertes. Da bei dieser Dosis keine Erhöhung des Insulinspiegels registriert werden konnte muß angenommen werden, daß die zugeführte Glucose allein von den Leberzellen extrahiert wurde, da nur ihre Zellmembranen für Glucose frei permeabel sind, während die Zellen anderer Gewebe ein insulinabhängiges Transportsystem besitzen. Auch scheint 0,1 g/kg/h die Dosis zu sein, welche die Leberzellen aus dem Blut vollständig extrahieren bzw. metabolisieren können. Bei fehlender Elimination der infundierten Glucose durch den Organismus würde sich rein rechnerisch ein Anstieg von 50 mg/100 ml in einer Stunde ergeben.

Diese Rechnung ist auf eine 70 kg schwere VP bezogen, bzw. ihr liegt die Annahme zugrunde, daß sich die infundierte Glucose nur im Extrazellulärraum verteilt.

Das Verhalten der anderen Versuchsparameter entspricht in etwa den Voraussagen, die man aufgrund der physiologischen Konditionen machen kann. Da sich, wie erwähnt, bei dieser Zufuhr rate keine Erhöhung der Insulinwerte eintritt, muß angenommen werden, daß sich die insulinabhängigen Parameter FFS und Kalium nicht im Sinne einer Insulinwirkung verändern. Das Kalium zeigt überhaupt keine tendenzielle Veränderung, während bei den freien Fettsäuren anfangs ein minimaler Abfall festzustellen ist. Dieser Abfall beruht wahrscheinlich auf den anfänglichen Blutglucoseanstieg bzw. auf einen streßbedingten initialen Anstieg und damit erhöhten Ausgangswerten, die sich nach Beruhigung auf die physiologische Normalgröße reduzierten. Diese Annahme wird gestützt durch nachträgliche Kontrollversuche (s. Tab. 8). Auch haben einige Versuchspersonen angegeben, vor Versuchsbeginn Angst gehabt zu haben. Der nachfolgende Anstieg der FFS auf Werte über die bereits erhöhten Ausgangswerte beweist, daß die Infusionsrate 0,1 g/kg/h eine unterkalorische Ernährung darstellt, und die VP in den Hungerzustand geraten sind.

Eine Steigerung der Dosis auf 0,2 g/kg/h scheint für das Stoffwechselgeschehen von qualitativer und nicht nur quantitativer Bedeutung zu sein. Die Stoffwechselparameter im peripheren Blut zeigen qualitativ das gleiche Verhalten wie bei den höheren Zufuhr rates. Zum erstenmal können erhöhte Insulinspiegel festgestellt werden, worauf Kalium und die FFS entsprechend reagieren.

Ebenfalls die gleichen Charakteristika wie bei den erhöhten Zufuhraten zeigen die Blutglucosewerte. Betrachtet man das quantitative Verhalten der Insulinwerte während der verschiedenen Zufuhraten, so zeigt sich, daß mit steigender Dosis die individuelle Spezifität der Insulinsekretion in den Vordergrund tritt. Die Mittelwerte der prozentualen Standardabweichung steigen von 10,8 % bei den Zufuhraten 0,1 und 0,2 g/kg/h auf 17,8 % bei den Versuchen mit 0,3 und 0,4 g/kg/h auf 59,4 % bei der Dosis 1 g/kg/h. Der individuell spezifische Charakter der Insulinantwort auf Glucosestimulation ist bereits beschrieben von Cerasi und Luft (4), (5).

Es ist jedoch interessant, daß die individuelle Spezifität erst bei höheren Glucosedosen herausgebildet wird. Das von uns gemessene Insulin entstammt dem sog. "second pool" - Kompartiment, welche für die verzögerte jedoch anhaltende Insulinfreisetzung verantwortlich ist. Die Insulinfreisetzung aus diesem Kompartiment ist eng korreliert mit der Insulinneusynthese (21). Den wissenschaftlichen Dissens, ob ein Rezeptormechanismus oder ein Multienzymsystem die Insulinneusynthese steuern, würden wir aufgrund der Ergebnisse mehr im Sinne eines glucoseinduzierbaren Enzymsystem entscheiden, denn es ist schwer einsehbar, daß bei der Existenz eines Rezeptors dessen individuell unterschiedliche Sensibilität gegenüber Glucose nur für höhere Blutglucosekonzentrationen ausgebildet sein sollte. Ein weiteres Indiz für das Vorliegen eines Enzymsystems ist die Tatsache, daß das Verhalten der Insulinsekretion nach Glucosestimulation Ähnlichkeiten mit einer Michaelis-Menten-Kinetik zeigt. In vitro-Studien erbrachten, daß die Insulinsekretionsrate nach dem Einsetzen fast linear ansteigt, jedoch bei höheren Glucosekonzentrationen abflacht und nach Erreichen eines kritischen Wertes bei etwa 300 mg/100 ml nicht mehr steigerungsfähig ist (6), (37), (38), (43), (48).

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit "analogen" in vitro - Studien (6) macht deutlich, daß Erhöhungen der Insulinspiegel bei den in vitro-Versuchen sehr viel früher einsetzen. Eine kritische Schwelle wird etwa bei 50 mg/100 ml angegeben, während nach unserem in vivo-Versuchsmodell diese Schwelle bei etwa 95 mg/100 ml liegt. Damit wird bestätigt, daß nur ein Teil des sezernierten Insulins in den großen Kreislauf gelangt, während der andere Teil bei der Leberpassage extrahiert wird. Es wird angegeben, daß diese Extraktionsrate bei etwa 50 % liegt (56). Aufgrund dieser Kenntnisse ist es sehr schwierig nach unserem Versuchsmodell exakte Angaben zu machen, sowohl über das quantitative als auch qualitative Sekretionsverhalten des Pankreas nach Glucosestimulation. Es ist die Frage, ob die unveränderten Insulinwerte im peripheren Blut bei der Zufuhr von 0,1 g/kg/h bedingt sind durch eine fehlende Sekretionsantwort oder dadurch, daß die Sekretionsrate von der Leber vollständig extrahiert wurde. Die Feststellung, daß Blutglucose bei dieser Dosis nur anfänglich erhöht ist und dann auf Werte unterhalb des Nüchternwertes abfällt, macht es wahrscheinlich, daß freigesetztes Insulin von der Leber extrahiert wurde und dort die Metabolisierung der Glucose bewirkte, bzw. zu einer Hemmung der Gluconeogenese geführt hat, so daß die Blutglucose trotz permanenter intravenöser Zufuhr unter die Nüchternwerte absank.

Der Abfall der FFS im Blut nach intravenöser Glucosegabe ist von verschiedenen Autoren beschrieben (8), (12), (13), (52), (59). Die von uns gefundenen Werte sind in guter Übereinstimmung mit den Angaben von Sailer et al. (62). Die prozentualen Abfälle nach den ersten 45 Minuten differieren sehr wenig (31 %, 34 %, 38 %), obwohl sich die Glucosespiegel bereits deutlich unterscheiden (108 mg/100 ml, 128 mg/100 ml, 160 mg/100 ml).

Die Differenzen im Abfall treten erst nach 105 Minuten auf (32 %, 42,7 %, 58 %), wenn die Insulinwerte erheblich streuen (24 μ E/ml, 46 μ E/ml). Diese Feststellung macht nochmals die gewichtige Rolle des Insulins für den Fettstoffwechsel deutlich.

Sehr interessant ist es auch, wie sich am Verhalten der FFS die Annahmen über den kalorischen Wert der einzelnen Zufuhrraten bestätigen. Sowohl 0,1 g als auch 0,2 g/kg/h sind den Berechnungen zufolge kalorisch unzureichende Dosen. In beiden Fällen kommt es zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,005$) der FFS während des Versuchs. Das physiologische Kalorienäquivalent der Dosen 0,3 und 0,4 g/kg/h liegt über der Grundumsatzgrenze von etwa 65 kcal/h. Die FFS stellen sich nach dem Abfall auf einen Gleichgewichtsspiegel ohne steigende Tendenz ein.

Die Wirkung des Insulins auf den transmembranösen Kaliumtransport ist bekannt (57). Bei unseren Versuchen reagierten alle VP, die erhöhten Insulinspiegel aufwiesen mit einer Erniedrigung des Kaliumspiegels. Unverändert blieben die Kaliumwerte bei den Versuchen mit der Dosis 0,1 g/kg/h, bei denen auch keine Erhöhung des Insulinspiegels nachzuweisen war. Diese Feststellung macht es wahrscheinlich, daß die Insulinwirkung auf den Kaliumtransport sehr empfindlich und differenziert ist und bedeutet für die Klinik, daß die Serum-K-Spiegel auch bei geringeren Glucoseinfusionen beachtet werden müssen.

Für zukünftige Versuche wäre es sehr interessant, das Sekretionsverhalten des Pankreas durch Analysen aus Pankreasvenenblut in dem Bereich "substimulatorischer" Glucosedosen näher zu klären.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurden 12 Glucoseinfusionen mit Zufuhrdaten von 0,1/0,2/0,3 und 0,4 g/kg/h durchgeföhrt. Weiterhin wurden zwei Leerversuche bzw. 10-fach Bestimmungen von zwei Insulinproben gemacht. Die bestimmten Versuchsparameter waren Blutglucose, Insulin, freie Fettsäuren, Kalium, Natrium, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff-N und Calcium.

Die Blutglucose zeigte bei den Infusionsgrößen 0,2/0,3 und 0,4 g/kg/h ihr typisches, bereits andersweitig beschriebenes Verhalten mit einem initialen Anstieg und anschließender Einstellung auf ein von der Dosis abhängiges "steady state", das immer über den Nüchternwerten lag. Betrug die Zufuhrdaten 0,1 g/kg/h so stellten sich die Blutglucosewerte nach einem minimalen Anstieg auf einem Gleichgewichtsspiegel ein, der unterhalb der Nüchternwerte lag.

Ebenfalls unterschiedliches Verhalten zeigten die Insulinwerte für diese beiden Infusionsgruppen. Während es bei der Zufuhrdaten 0,1 g/kg/h zu keiner Veränderung der Insulinspiegel kam, traten bei den größeren Belastungsstufen signifikante Erhöhungen der Insulinwerte ein. Die Insulinmaxima wurden jeweils verzögert gegenüber den Glucosemaxima erreicht. Die Streuung der Insulinspiegel nahm mit steigender Zufuhrdaten zu.

Die freien Fettsäuren zeigten einen dosisabhängigen Abfall, der sich bei den Zufuhrdaten 0,1 und 0,2 g/kg/h in einen Anstieg umkehrte, während er sich bei den Dosen 0,3 und 0,4 g/kg/h auf ein Gleichgewichtsniveau einpendelte.

Kalium reagierte bei allen Versuchen mit erhöhten Insulinspiegeln mit einem Abfall während bei den anderen bestimmten Versuchsparameter keine tendenziellen Veränderungen festgestellt werden konnten.

Abb. 1 IRI-Eichkurve

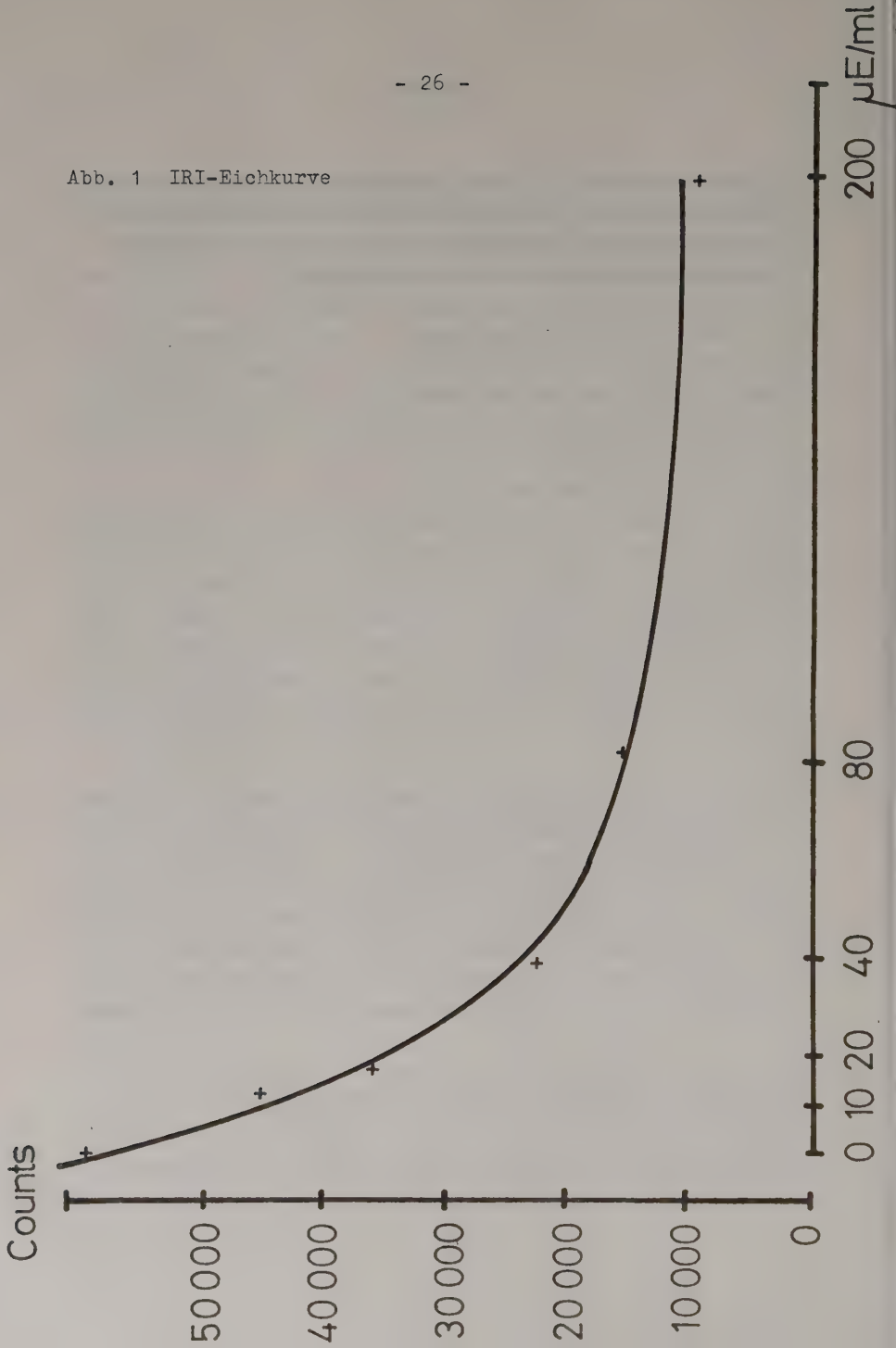


Abb. 2: Versuche mit der Zufuhr rate 0,1 g Gl/kg/h

Verhalten der verschiedenen Versuchsp parameter

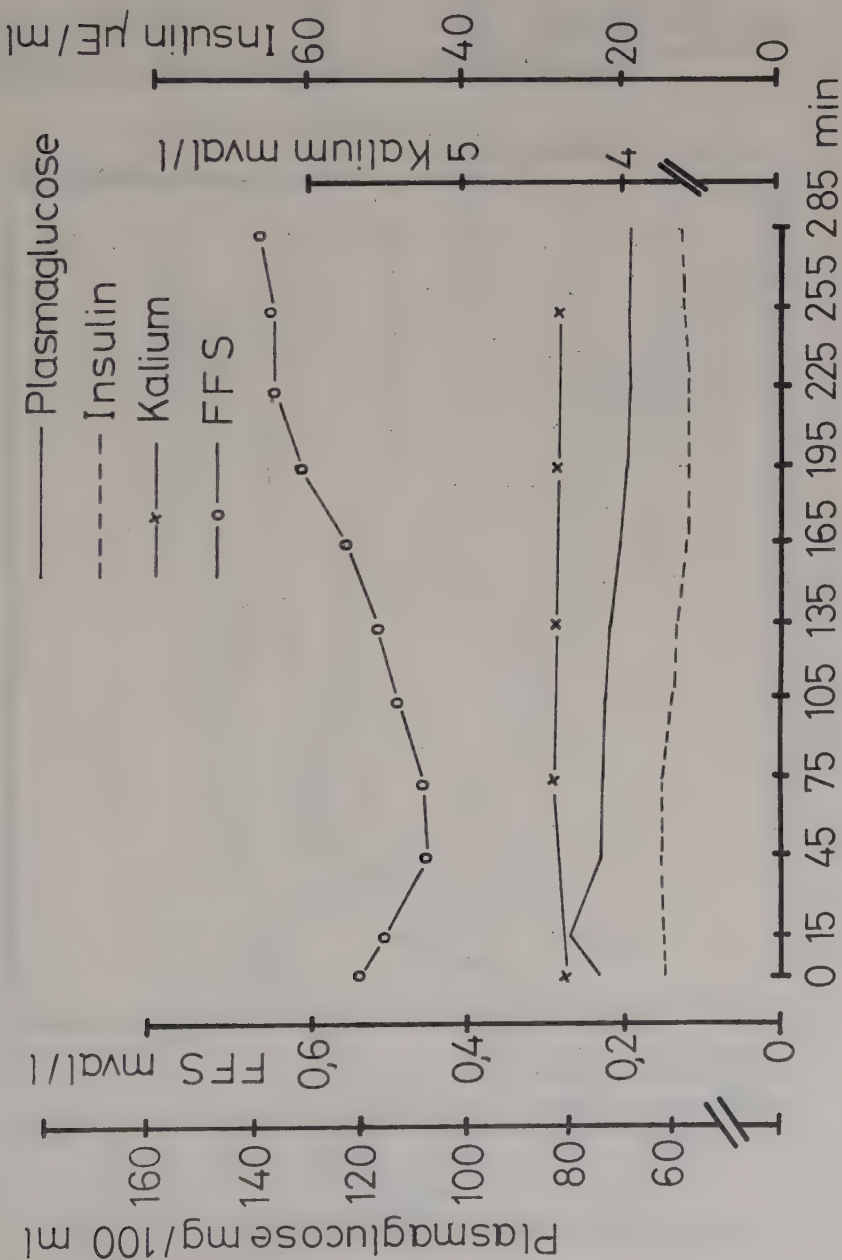


Abb. 3: Versuche mit der Zufuhr rate 0,2 g Gl/kg/h
Verhalten der verschiedenen Versuchsparameter

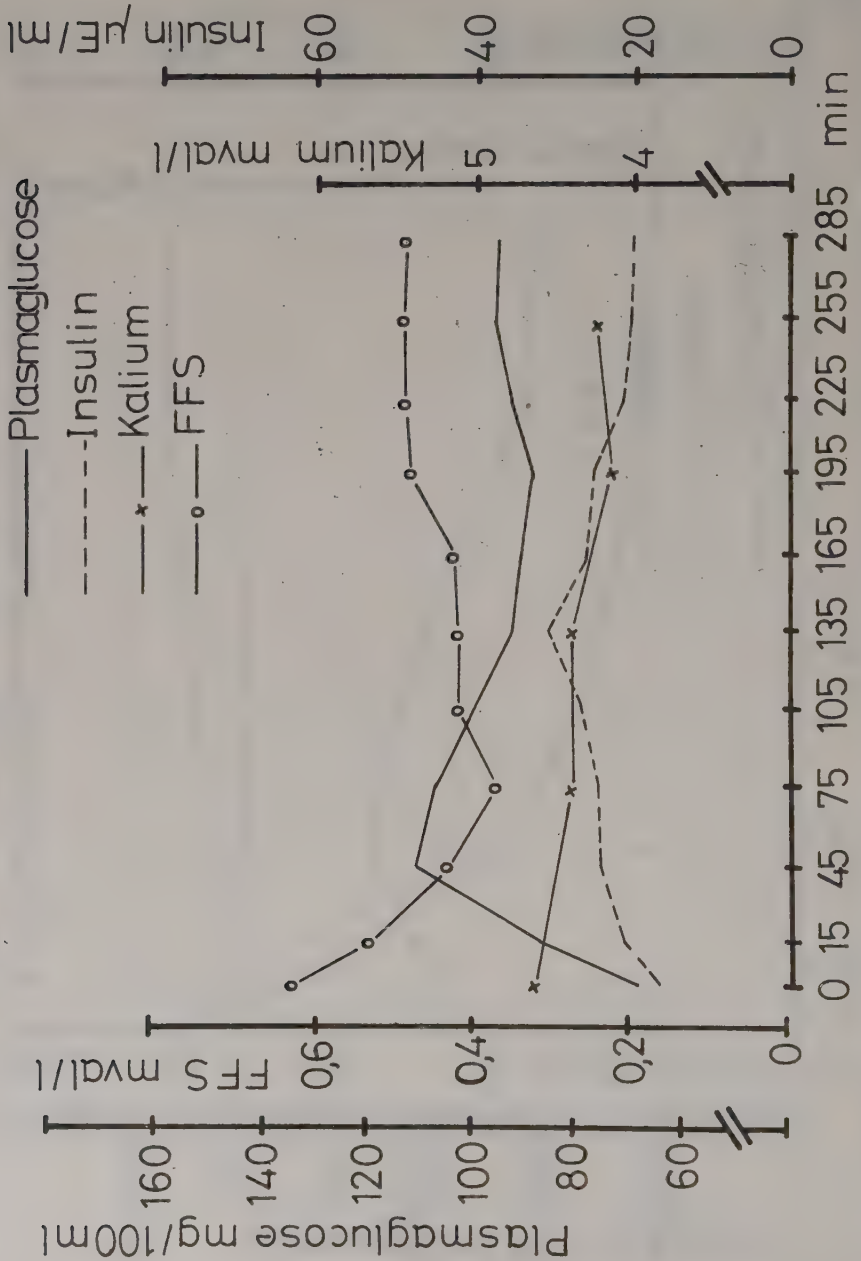


Abb. 4: Versuche mit der Zufuhr rate 0,3 g Gl/kg/h
Verhalten der verschiedenen Versuchsparameter

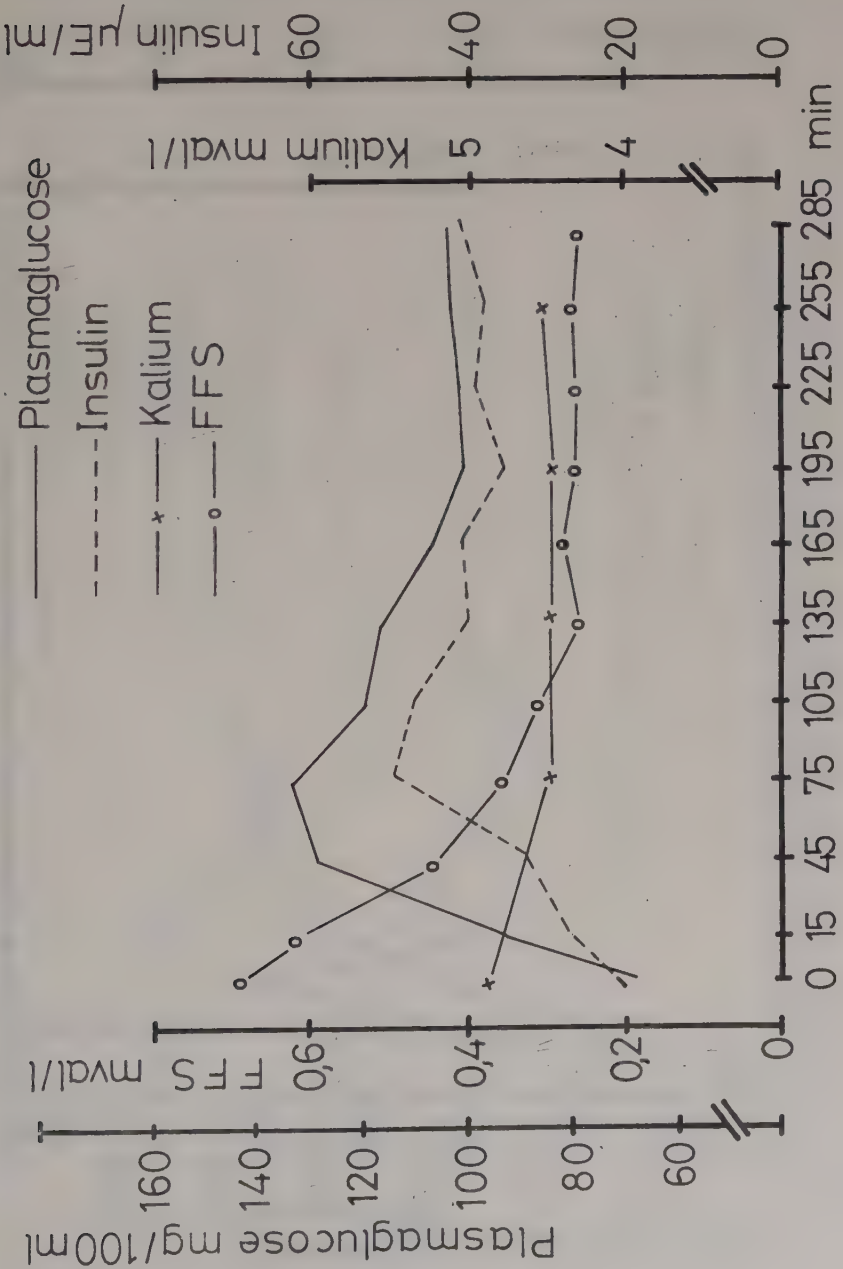


Abb. 5: Versuche mit der Zufuhr rate 0,4 g Gl/kg/h
Verhalten der verschiedenen Versuchsparameter

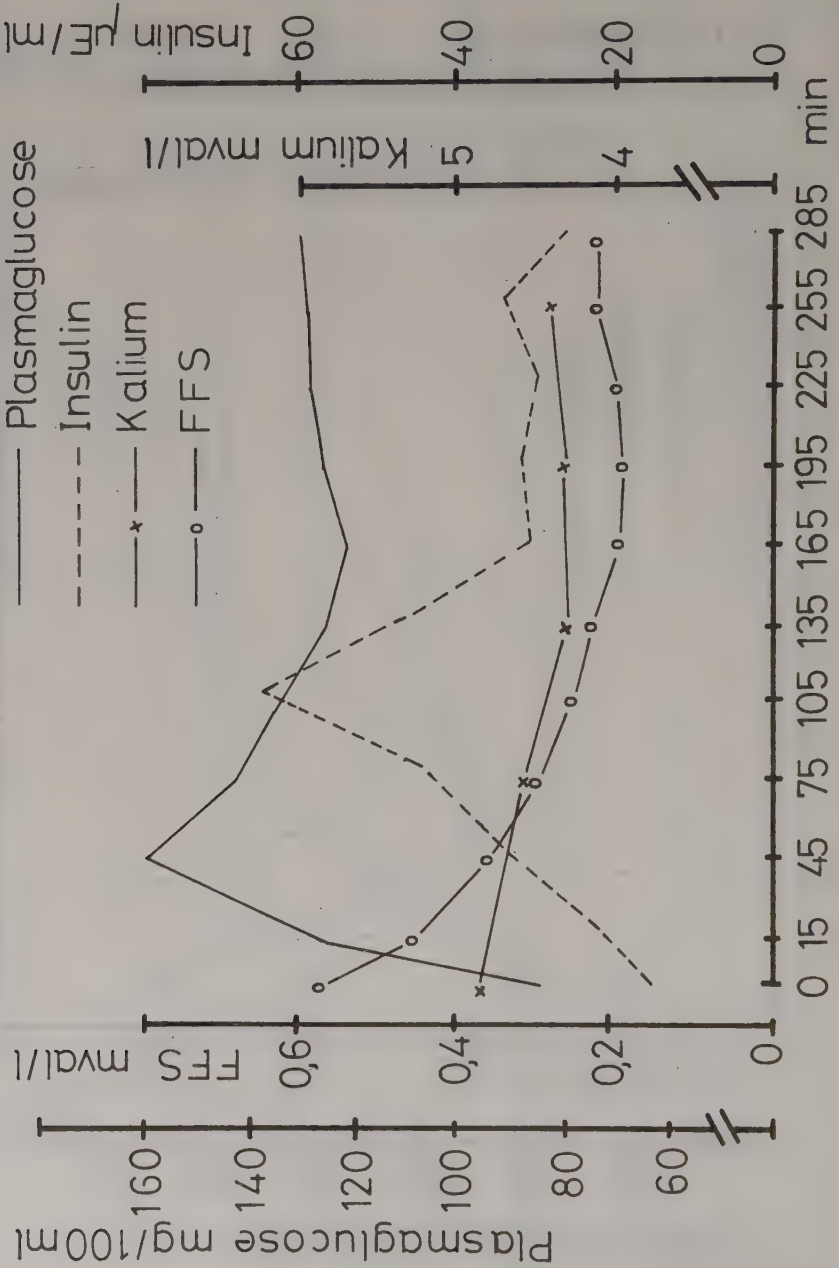


Abb. 6: Verhalten der Plasmaglukose bei den verschiedenen Zufuhraten

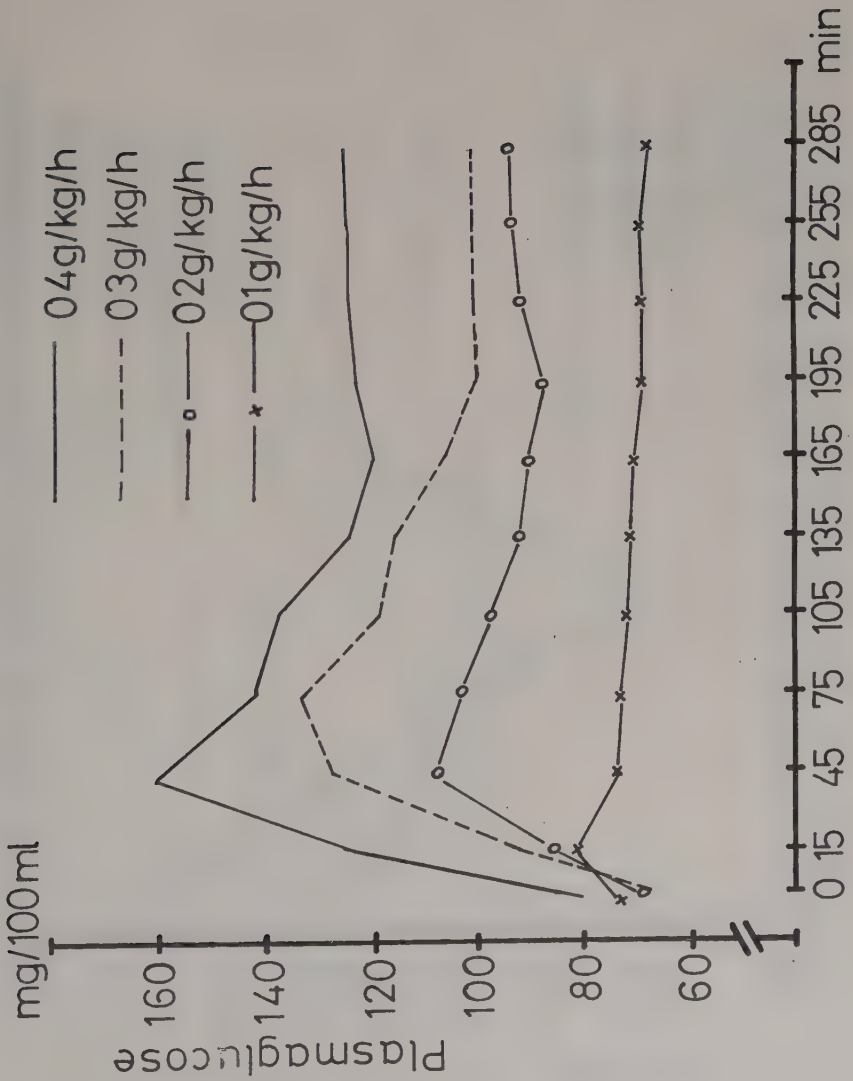


Abb. 7: Verhalten der Insulinspiegel bei den verschiedenen Zufuhraten

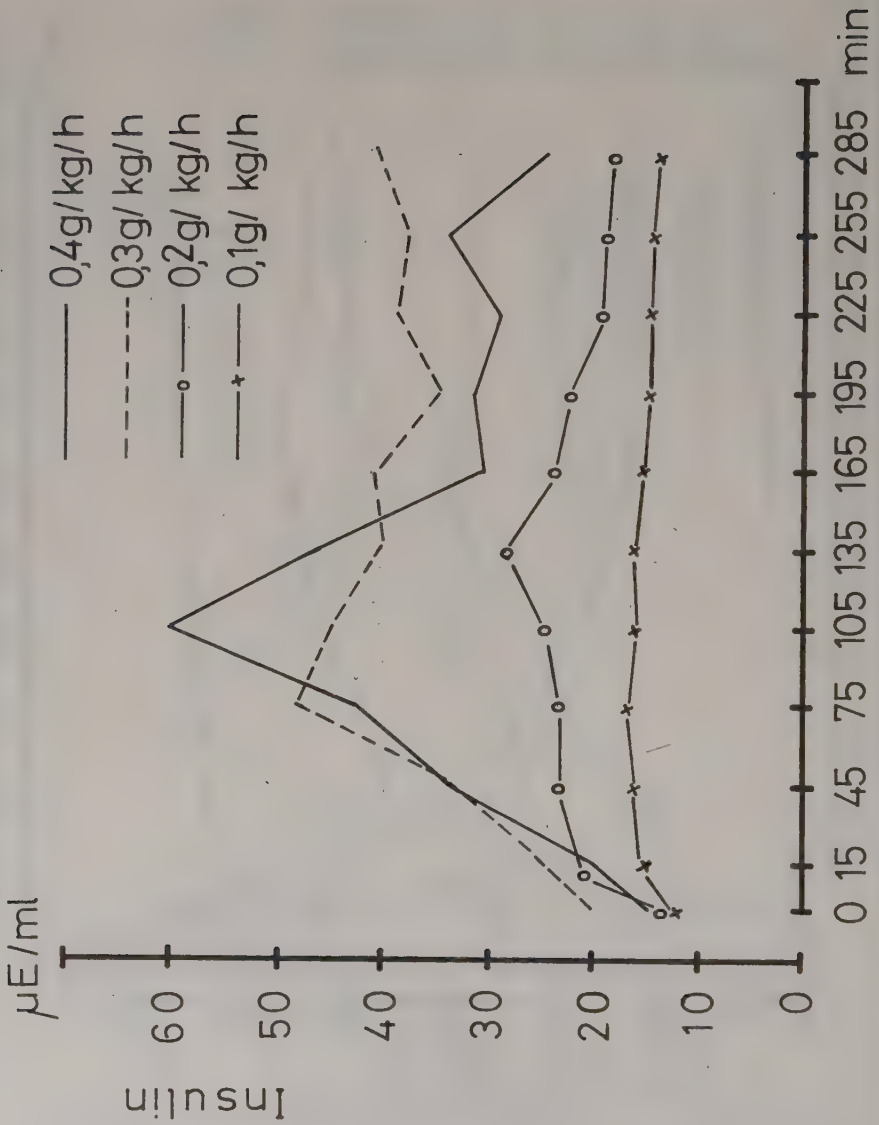


Abb. 8: Verhalten der freien Fettsäuren bei den verschiedenen Zufuhrraten

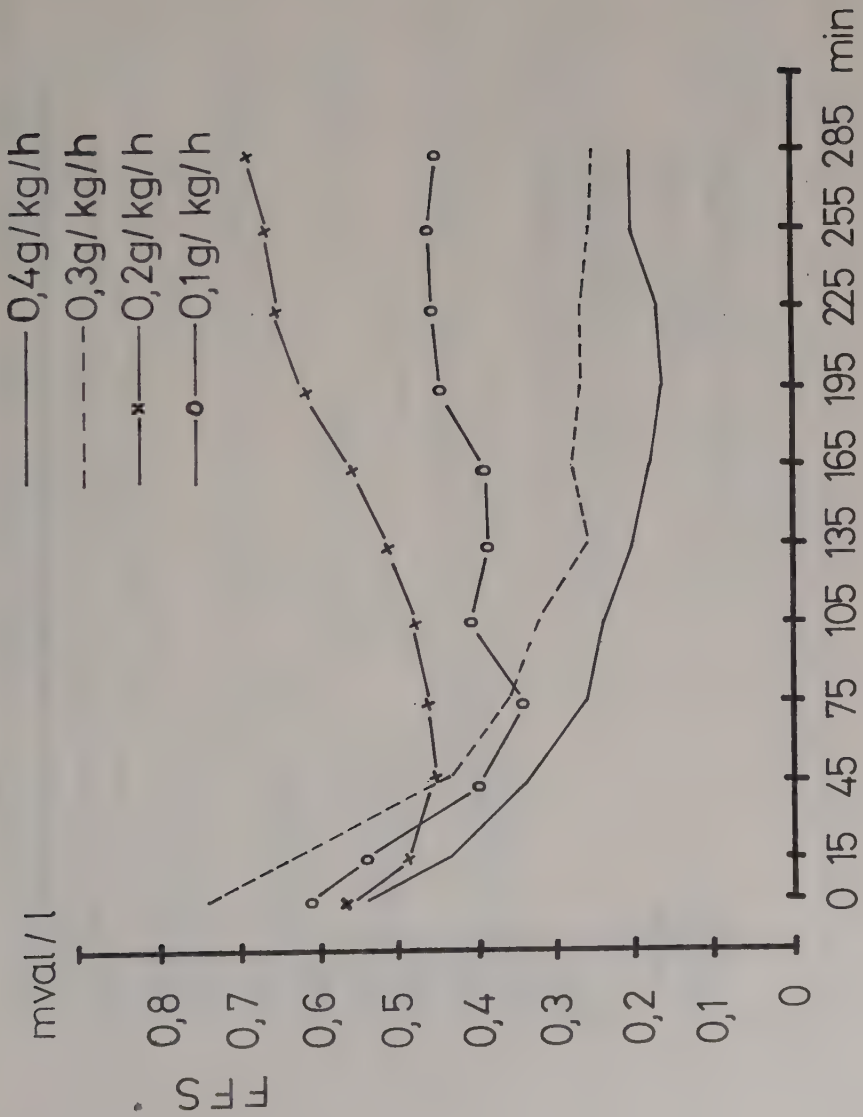
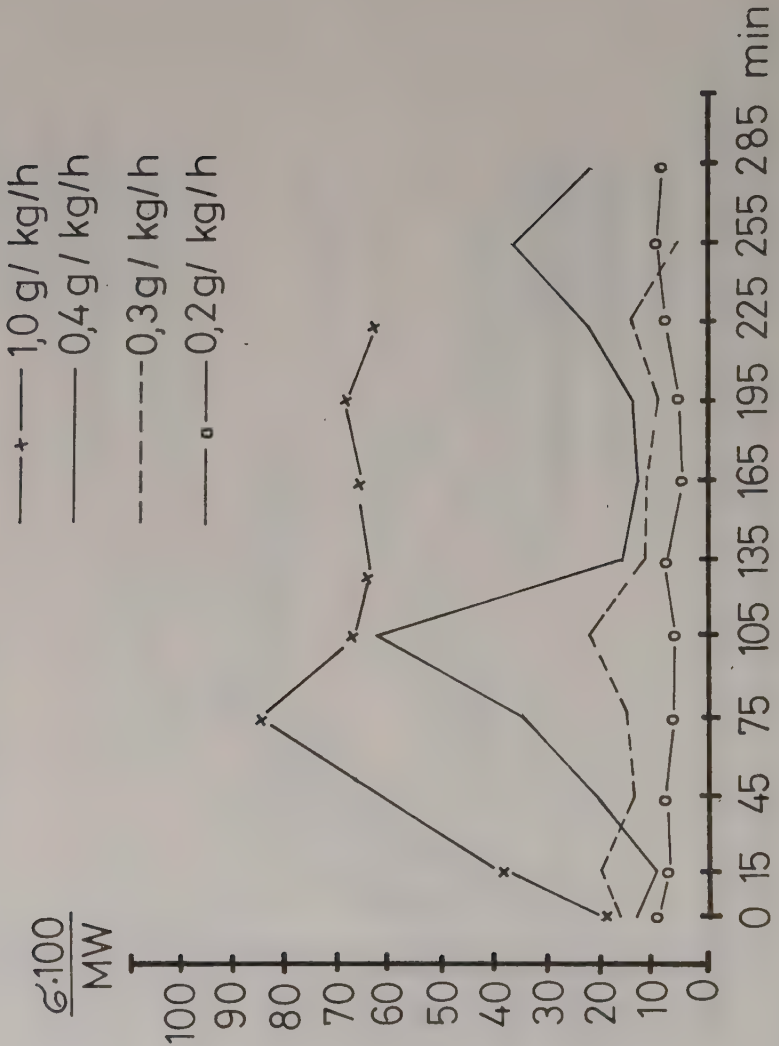


Abb. 9: Entwicklung der prozentualen Standardabweichungen für Insulin bei den verschiedenen Zufuhraten



Tab. 4 a:

Versuch Nr. 4, 14, 15: Dosis 0,1 g Glucose/kg/h

min	Blutglucose			MW	σ	$\sigma \cdot 100$ MW
0	76	65	78	73	5,55	7,6
15	87	70	85	80,7	7,66	9,35
45	74	66	82	74	6,65	8,86
75	76	65	80	73,7	6,21	8,47
105	73	66	81	73,3	6,1	8,21
135	72	67	78	72,3	4,5	6,24
165	72	65	77	71,3	4,94	6,91
195	70	64	76	70	4,9	7,0
225	72	63	76	70,3	5,42	7,61
255	72	64	75	70,3	4,78	6,8
285	71	64				

	Insulin			MW	σ	$\sigma \cdot 100$ MW
0	16	13	15	14,7	1,24	8,7
15	16	13	16	15	1,41	9,4
45	17	12	17	15,3	1,35	15,4
75	17	14	16	15,4	1,74	11,1
105	16	15	12	14,3	1,92	13,4
135	16	12	16	14,7	1,89	12,8
165	13	12	16	13,7	1,79	13,1
195	17	11	12	13,3	2,62	19,2
225	16	12	13	13,6	1,7	12,4
255	16	12	16	14,7	1,89	12,8
285	15	12				

	FFS		MW	
0	0,54	0,61	0,46	0,537
15	0,53	0,56	0,40	0,497
45	0,45	0,51	0,39	0,45
75	0,47	0,49	0,41	0,457
105	0,50	0,53	0,43	0,487
135	0,51	0,58	0,44	0,51
165	0,58	0,60	0,49	0,557
195	0,65	0,68	0,52	0,61
225	0,67	0,72	0,53	0,64
255	0,68	0,73	0,55	0,653
285	0,69	0,75		

Tab 4 b:

Versuch Nr. 4, 14, 15: Dosis 0,1 g. Glucose/kg/h

min	Kalium			MW
0	4,2	4,4	4,5	4,37
75	4,6	4,3	4,5	4,47
135	4,4	4,4	4,6	4,47
195	4,4	4,5	4,4	4,43
255	4,3	4,5	4,4	4,4

Tab. 5 a:

Versuch Nr. 3, 7, 8: Dosis 0,2 g Glucose/kg/h

min	Blutglucose			MW	G	$\frac{G \cdot 100}{MW}$
						MW
0	60	89	60	69,7	18,67	26,8
15	75	108	72	83,7	15,8	17,75
45	104	124	93	107	12,65	11,7
75	93	120	98	103,7	11,7	11,29
105	94	112	89	98,7	9,65	9,78
135	92	105	83	93,3	8,95	9,59
165	88	102	84	91,3	7,75	8,5
195	89	106	74	89,7	13,65	15,22
225	91	116	72	93	18,42	19,3
255	90	118	79	95,7	16,4	17,18
285	89	118	77	94,7	13,42	13,95
315	89	115				

	Insulin			MW	G	$\frac{G \cdot 100}{MW}$
						MW
0	15	18	18	17	1,41	8,4
15	19	20	22	20,3	1,55	7,6
45	24	20	22	22	1,64	7,45
75	20	23	23	22	1,41	6,43
105	26	23	23	24	1,41	5,9
135	23	29	30	27,3	3,14	11,4
165	22	26	23	23,7	1,69	7,15
195	21	21	24	22	1,72	8,9
225	19	22	17	19,3	2,25	10,6
255	19	19	18	18,3	1,75	9,4
285	17	20	16	17,7	1,62	9,0
315	18	19				

	FCS		MW	
0	0,52	0,51	0,81	0,613
15	0,38	0,45	0,77	0,533
45	0,30	0,38	0,57	0,413
75	0,24	0,22	0,65	0,37
105	0,23	0,32	0,68	0,413
135	0,24	0,30	0,67	0,403
165	0,26	0,31	0,65	0,406
195	0,29	0,38	0,69	0,453
225	0,35	0,34	0,71	0,467
255	0,35	0,33	0,71	0,463
285	0,34	0,32	0,70	0,453
315	0,35	0,37		

Tab. 5 b:

Versuch Nr. 3, 7, 8: Dosis 0,2 g Glucose/kg/h

min	Kalium			MW
0	4,9	4,4	4,4	4,63
75	4,4	4,3	4,4	4,37
135	4,6	4,2	4,3	4,39
195	4,2	3,9	4,2	4,1
255	4,2	3,8	4,5	4,17
Natrium				
0	144	142	145	
75	144	143	144	
135	145	143	145	
195	145	144	145	
255	146	146	144	
Bilirubin				
0	0,5	0,6	1,4	
75	0,4	0,9	1,4	
135	0,5	0,9	1,3	
195	0,5	1,1	1,0	
255	0,6	1,1	1,0	
Kreatinin				
0	1,2	1,1	1,2	
75	1,1	1,1	1,2	
135	1,2	1,1	1,2	
195	1,1	1,1	1,2	
255	1,1	1,1	1,2	

Tab. 5 c:

Versuch Nr. 3, 7, 8: Dosis 0,2 g Glucose/kg/h

min	Harnstoff-N		
0	16	17	24
75	15	16	24
135	14	15	24
195	13	14	23
255	13	13	23

	Calcium		
0	9,2	8,2	9,5
75	9,3	8,4	9,4
135	9,1	8,6	9,6
195	8,9	8,5	9,1
255	9,6	8,4	9,1

Tab. 6 a:

Versuch Nr. 5, 6, 10: Dosis 0,3 g Glucose/kg/h

min	Blutglucose			MW	ζ	$\zeta \cdot 100$ MW
0	65	71	65	67	2,58	3,86
15	100	85	91	92	6,15	7,55
45	129	121	134	128	5,25	4,11
75	141	104	155	133,3	21,5	16,11
105	123	93	142	119,3	20,1	16,9
135	118	95	135	116	16,5	14,2
165	114	86	116	106	12,4	11,7
195	104	83	115	100,7	13,05	12,6
225	100	87	116	101	10,35	10,3
255	103	83	120	102	15,1	14,7
285	105	84	121	103,3	11,58	11,2

	Insulin			MW	ζ	$\zeta \cdot 100$ MW
0	20	26	16	20,7	4,1	19,8
15	29	31	20	26,7	4,78	18,1
45	32	37	29	32,7	4,13	12,9
75	48	56	43	49	5,35	13,7
105	40	63	37	46,7	11,7	20,5
135	34	49	38	40,3	6,21	15,4
165	48	41	34	41	5,65	13,8
195	31	39	33	34,3	3,82	11,1
225	38	45	35	39,3	4,2	10,6
255	36	40	39	38,3	1,65	4,43
285	44	31	35	36,7	5,4	14,7

	FFS		MW	
0	0,70	0,85	0,76	0,737
15	0,51	0,74	0,64	0,63
45	0,37	0,61	0,34	0,44
75	0,31	0,54	0,25	0,367
105	0,34	0,38	0,22	0,313
135	0,30	0,28	0,21	0,263
165	0,32	0,31	0,22	0,283
195	0,30	0,30	0,21	0,27
225	0,31	0,27	0,22	0,267
255	0,29	0,28	0,23	0,267
285	0,30	0,29	0,23	0,27

Tab. 6 b:

Versuch Nr. 5, 6, 10: Dosis 0,3 g Glucose/kg/h

min	Kalium			MW
0	4,7	4,8	4,6	4,7
75	4,5	4,0	4,3	4,27
135	4,1	4,3	4,2	4,2
195	4,3	4,5	4,1	4,3
255	4,3	4,2	4,2	4,23
Natrium				
0	147	149	144	
75	147	134	143	
135	145	142	143	
195	146	142	143	
255	145	142	145	
Bilirubin				
0	0,2	0,2	0,3	
75	0,2	0,3	0,3	
135	0,2	0,4	0,4	
195	0,2	0,4	0,4	
255	0,2	0,5	0,5	
Kreatinin				
0	1,0	1,1	1,1	
75	1,1	1,0	1,0	
135	1,0	1,0	1,1	
195	1,1	1,1	1,0	
255	1,0	1,0	1,1	

Tab. 6 c:

Versuch Nr. 5, 6, 10: Dosis 0,3 g Glucose/kg/h

min	Harnstoff-N		
0	13	18	12
75	12	16	12
135	11	16	11
195	11	16	11
255	12	15	11

	Calcium		
0	8,5	9,2	9,4
75	8,8	8,5	9,3
135	8,7	9,5	9,3
195	8,7	8,9	9,2
255	8,8	8,7	9,4

Tab. 7 a:

Versuch Nr. 1, 2, 9: Dosis 0,4 g Glucose/kg/h

min	Blutglucose			MW	6	$\frac{G \cdot 100}{MW}$
						MW
0	70	91	92	84,3	10,15	12,05
15	103	133	130	121	12,7	10,5
45	135	182	163	160	18,4	11,45
75	110	147	174	140,3	26,39	18,8
105	107	141	160	136	21,98	16,1
135	103	132	138	124,3	15,6	12,5
165	105	133	135	120	10,8	9,0
195	105	133	135	124	13,6	11
225	107	134	134	125	12,7	10,2
255	108	134	133	125	12,01	9,63
285	110	136	131	125,7	11,21	9,85
315	113	136				

	Insulin			MW	6	$\frac{G \cdot 100}{MW}$
						MW
0	14	18	16	16	1,64	10,2
15	19	18	22	19,7	1,74	8,81
45	32	26	41	33	6,16	18,71
75	37	61	28	42	13,92	33,1
105	35	110	41	62	36,4	62,2
135	52	50	32	44,7	7,37	17,6
165	25	35	32	30,7	4,32	14,1
195	26	40	32	32,7	5,74	17,5
225	28	38	23	29,7	6,22	20,97
255	21	47	35	34,7	11,42	36,95
285	23	23	29	25	4,8	19,6
315	19	24				

	FFS		MW	
0	0,71	0,61	0,45	0,583
15	0,47	0,49	0,32	0,427
45	0,45	0,38	0,20	0,343
75	0,35	0,23	0,20	0,26
105	0,32	0,17	0,21	0,233
135	0,22	0,19	0,22	0,21
165	0,20	0,15	0,19	0,18
195	0,20	0,13	0,19	0,173
225	0,23	0,15	0,20	0,193
255	0,24	0,17	0,20	0,203
285	0,23	0,18	0,21	0,207
315	0,22	0,19		

Tab. 7 b:

Versuch Nr. 1, 2, 9: Dosis 0,4 g Glucose/kg/h

min	Kalium			MW
0	4,5	4,8	4,7	4,66
75	4,2	4,2	4,7	4,47
135	4,0	4,3	4,7	4,33
195	4,1	4,5	4,6	4,4
255	4,3	4,5	4,6	4,47
	Natrium			
0	142	147	139	
75	145	140	146	
135	143	142	141	
195	142	141	145	
255	140	140	144	
	Bilirubin			
0	0,5	1,3	0,5	
75	0,7	1,5	0,5	
135	0,9	1,8	0,6	
195	1,1	1,7	0,9	
255	1,0	1,7	0,9	
	Kreatinin			
0	1,2	1,1	1,0	
75	1,3	0,9	1,0	
135	1,2	0,9	1,0	
195	1,2	1,0	1,0	
255	1,2	0,9	1,1	

Tab. 7 c :

Versuch Nr. 1, 2, 9 : Dosis 0,4 g Glucose/kg/h

min	Harnstoff-N			
0	12	13	15	
75	12	12	15	
135	13	11	13	
195	10	11	12	
255	10	10	12	
	Calcium			
0	9,3	9,5	8,9	
75	9,7	8,5	9,2	
135	9,3	9,2	9,0	
195	9,3	8,8	9,3	
255	9,1	8,8	8,9	

Tab. 8 :

Verhalten der FFS nach Injektion einer Braunüle

min	FFS			MW
0	0,64	0,64	0,53	0,546
15	0,61	0,47	0,42	0,50
45	0,59	0,47	0,41	0,49
75	0,60	0,49	0,40	0,496

F. L I T E R A T U R

1. Ashcraft S.J.H., Randle P.J.
Glucose-6-phosphatase activity of
mouse pancreatic islets.
Nature 219, 857 (1968).
2. Bagdade J.D., Bierman E.L., Porte D.J.
The significance of basal insulin
levels in the evaluation of the in-
sulin response to glucose in diabetic
and non diabetic subjects.
J..Clin. Invest.: 46; 1549 (1967).
3. Bassett J.M., Wallace A.
Influence of cortisol on plasma in-
sulin in sheep.
Diabetes: 16; 566 (1967).
4. Cerasi E., Luft R.
Further studies on healthy subjects
with low an high insulin response to
glucose infusion.
Acta endocr.: 55; 305 (1967).
5. Cerasi E., Luft R.
The plasma insulin response to glu-
cose infusion in healthy subjects and
in diabetes mellitus.
Acta endocr.: 55; 278 (1967).
6. Crespin S.R., Greenough W.B., Steinberg D.
Stimulation of insulin secretion by
infusion of free fatty acids.
J. Clin. Invest.: 48; 1934 (1969).

7. Coore H.G., Randle P.J.

Regulation of insulin secretion studied with pieces of rabbit pancreas incubated in vitro.
Biochem. J.: 93; 66 (1964).

8. Csorba T. R., Matsudi I., Kalant N.

Effects of insulin and diabetes on flux rates of plasma glucose and free fatty acids.
Metabolism: 15; 262 (1966).

9. Curry L.D., Lesslie L.B., Grodsky G.M.

Dynamics of Insulin Secretion by the perfused rat pancreas.
Endocrinology: 83; 572 (1968).

10. Daughady W., Kipnis D.W.

Growth promoting and anti-insulin actions of somatotropin.
Recent Progr. Hormone Res.: 22; 49 (1966).

11. David M., Kipnis M.D.

Nutrient regulation of insulin secretion in human subjects.
Diabetes: 21; 606 (1972).

12. Dole V.P.

A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest.: 35; 150 (1957).

13. Estes E.H. jun., Bogdouoff W.D., Friedberg S.J.,
Harlan W.R. jun., Trout D.L.
The effect of insulin on non esterified
fatty acids release from human leg.
J. Clin. Invest.: 38; 2131 (1959).
14. Fajans S.S., Floyd J.C., Knopf R.F., Cam J.W.
Effect of amino acids and proteins
on insulin secretion in man.
Recent Progr. Res.: 23; 617 (1967).
15. Farquahr J.W., Frank A., Gros R.C., Reavler G.W.
Glucose, insulin and triglyceride
responses to high and low carbohy-
drate diets in man.
J. Lab. Clin. Med.: 537 (1966).
16. Goetz F.C., Maney J.W., Greenberg B.Z.
The regulation of insulin and trigly-
cerid responses to high and low carbo-
hydrate diets in man.
J. Lab. Clin. Med.: 69; 537 (1967).
17. Graber A.L., Wood F.C., Williams R.M.
Serum immunoreactive insulin response
daring prolonged glucose infusions in
non-diabetic and diabetic humans.
Diabetes: 16; 145 (1967).
18. Gries F.A., Steinke J.
Insulin and human adipose tissue:
A brief review.
Metabolism: 16; 693 (1967).

19. Greenberger M., Tzagournis M., Graves T.M.
Stimulation of insulin secretion by
infusion of free fatty acids.
Metabolism: 17; 796 (1968).
20. Grey M.J., Goldring S., Kipnis D.M.
The effect of fasting, diet and
actinomycin D on Insulin secretion
in the rat.
J. Clin. Invest.: 49; 881 (1970).
21. Grodsky G.M., Batts A.A., Bennett L.L., Vcella C.,
Mc. Williams N.B., Smith D.F.
Effects of carbohydrates on secretion
of insulin from isolated rat panceas.
Amer. J. Physiol.: 205; 638 (1963).
22. Hales C.M., Randle P.J.
Immunoassay of insulin with insulin
antibody precipitate.
Biochem. J.: 88; 137 (1963).
23. Horino M., Machlin L.J., Hertelendy F., Kipnis D.W.
Effect of short chain fatty acids on
plasma insulin in remiant and non re-
miant species.
Endocrinology: 83; 118 (1968).
24. Jungas R.L, Ball E.G.
Studies on the metabolism of adipose
tissue XVII. In vitro effects of in-
sulin upon th metabolism of the carbo-
hydrate and triglyceride stores of
adipose tissue from fasted-refed rats.
Biochemistry: 3; 1696 (1964).

25. Kaye R., Williams M.C., Barbeo G.
Comperative study of glucose and fructose metabolism in infants with reference to utilisation.
J. Clin. Invest.: 37; 752 (1958).
26. Kilo C., Deorim S., Bailey R., Recant L.
Studies in vivo and in vitro of glucose-stimulated insulin release.
Diabetes: 16; 377 (1967).
27. Kipnis D.W., Hertelendy F., Machlin L.
Studies of insulin and growth hormon secretion.
International Congress Series, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation: 601 (1969).
28. Kreagen P.W., Clishohn D.J., Young J.G., Lazarus L.
gastrointestinal stimulus to insulin release. A dual action of secretin.
J. Clin. Invest.: 49; 524 (1970).
29. Kuchlbauer K.
Über das Verhalten von Glucose, Insulin, nichtveresterten Fettsäuren, Triglyseriden und Kalium, während langdauernder, konstanter, parenteraler Glucosezufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen.
Dissertation aus der Med. Polikl. München (1971).
30. Kuzuya T., Kanazawa Y., Kosaka K.
Stimulation of Insulin secretion by Xylitol in dogs.
Endocrinology: 84; 200 (1969).

31. Lambert A.E., Juod A., Stauffacher W., Jeanrenand
Insulin release induced by coffeine
and by sugars and some derivates
Biochim. Biophys. Acta: 184; 529 (1969).
32. Lane H.C., Dood K.
Use of glucose, invert sugar and fructose
for parenteral feeding of children.
Pediatrics: 20; 668 (1957).
33. Levine R., Goldstein S.
On the mechanism of action of insulin.
Rec. Progr. Hormone Res.: 11; 343 (1955).
34. Madison L.L., Metanes D., Muger R.H., Lochner A.
The hypoglycemic action of ketones.
Evidence for a stimulatory feedback of
ketones on the pancreatic beta cell.
J. Clin. Invest.: 43; 408 (1964).
35. Maier K.E.
Über das Verhalten von Glucose während
langdauernder parenteraler Zufuhr bei
stoffwechselgesunden Menschen.
Dissertation aus d. Med. Polikl. München.
36. Malaisse W.
Etude de la secretion insulinique in
vitro.
Editions Arscia, Bruseelles (1969).

37. Malaisse W., Malaisse-Lagae F., Gerritsen G., Dulin W.E.
Wright P. H.
Insulin secretion in vitro by the pancreas of the Chinese Hamster.
Diabetologia: 3; 109 (1967).
38. Malaisse W., Malaisse-Lange F., Wright P.H.
A new method for the measurement in vitro of pancreatic insulin secretion.
Endocrinology: 80; 99 (1967).
39. Mantague W., Taylor K.W.
Pentitols and insulin release by isolated rat islets of Langerhans.
Biochem. J.: 109; 333 (1968).
40. Marks K.
Immunoassay of insulin and glucagon.
Br. J. Hosp.: 1103 (1969).
41. Matschinsky F.W., Ellerman J.E., Krazanowski J.,
Landgraf R.
The dual function of glucose in islets of Langerhans.
J. Biol. Chem.: 246; 1007 (1970).
42. Matschinsky F.W., Ellerman J.E.
Metabolism of glucose in the islets of Langerhans.
J. Biol. Chem.: 243; 2930 (1968).
43. Mayhew D.A., Wright P.H., Ashmore J.
Regulation of Insulin secretion.
Pharmacol. Rev.: 21; 183 (1969).

44. Metz R.

The effect of blood glucose concentration on insulin output.

Diabetes: 9; 89 (1960).

45. Moorhouse J.A., Smithen C.S., Houston E.S.

A study of glucose transport kinetics in man by means of continuous glucose infusions.

J. Clin. Endocr.: 27; 256 (1967).

46. Perley M., Kipnis D.W.

Effect of glucocorticoids on plasma insulin in sheep.

New Eng. J. Med.: 274; 1237 (1966).

47. Perley M., Kipnis D.W.

Plasma insulin response to glucose and tolbutamide in normal weight and obese diabetic and non diabetic subjects.

Diabetes: 15; 876 (1966).

48. Porte D. jun., Bagade J.D.

Human Insulin secretion: As an integrated approach.

Ann. Rev. Med.: 21; 219 (1970).

49. Randle P.J., Ashcraft S.J.H.

Carbohydrat metabolism in pancreatic islets and the release of insulin.

Biochem. J.: 112; 1 (1969).

50. Renold A.E., Crofford O.B., Stauffacher W., Jeanrenand E.

Hormonal control of adipose tissue metabolism, with special reference to the effects of insulin.
Diabetologia: 1; 4 (1965).

51. Roth J., Gordon P., Pastan J.

"Big insulin", a new component of plasma insulin in man.
J. Clin. Invest.: 47; 84 (1968).

52. Sailer S., Sandhofer F., Bolzano K., Braunsteiner H.

Einfluß der Glucose auf den Umsatz der freien Fettsäuren im Plasma.
Klin. Wschr.: 45; 918 (1967).

53. Samols E., Marri G., Marks V.

Promotion of insulin secretion by glucagon
Lancett: 415 (1969).

54. Seltzer H.S., Allen W.E., Herron A.L. jun., Breumann W.T.

Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed intolerance in mild diabetes.
J. Clin. Invest.: 46; 323 (1967).

55. Siegenthaler W.

Klinische Pathophysiologie: S. 215 (1973).

56. Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie: S. 59 (1973).
57. Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie: S. 58 (1973).
58. Steiner D.F., Cho S., Bayliss C., Hallund O.
On the isolation and some properties
of bovine proinsulin.
Diabetes: 17; 309 (1968).
59. Stuhlfauth K., Zöllner N.
Der Einfluß der Fruktose auf den Gehalt
des Serum an nicht veresterten Fettsäuren.
Klin. Wschr.: 37; 1162 (1959).
60. Trout D.L., Estes E.H. jun., Friedberg S.J.
Titration of free fatty acids of plasma:
A study of current methods and a new
modification.
J. Lipid. Res.: 1; 199 (1960).
61. Unger R.H., Ketterer H., Ashmore J.
The effects of secretion, pancreozymin
and gastrin on insulin and glucose-
gon secretion in anesthetized dogs.
J. Clin. Invest.: 46; 630 (1967).
62. Wahler R., W.S. Stafford, Tarrant M., Ashmore J.
The effects of insulin on lipolysis.
Diabetes: 13; 297 (1964).

63. Wool J.K., Kurihara M.

Determination of the number of activ
inside ribosomes: Effect of diabetes and
insulin.

Proc. nat. Acad.: 65; 2401 (1967).

64. Yalow R.S., Berson S.A.

Immunoassay of endogenous plasma insulin
in man.

Clin. J. Invest.: 39; 1157 (1960).

65. Zöllner N., Berhencke M., Heuckenamp P.U.

Vergleich der Verwertung von Fruktose
und Glucose beim Menschen bei lang-
dauernder parenteraler Zufuhr.

Klin. Wschr.: 45; 848 (1967).

66. Zöllner N., Eberhagen D.

Untersuchung und Bestimmung der Lipide
im Blut.

Springer Verlag, Berlin (1965).

LEBENS LAUF

Ich, Franz Heigenhauser, wurde als sechstes Kind des Landwirts Josef Heigenhauser und dessen Ehefrau Regina, geb. Mayer in Reit im Winkl am 28. Februar 1949 geboren. Dort besuchte ich von 1955 bis 1960 die Grundschule und wechselte dann auf das Staatl. Landschulheim Marquartstein über, wo ich 1969 mein Abitur ablegte.

Seit dem Wintersemester 1969/70 studiere ich an der Universität München Humanmedizin.
Famulaturen habe ich bisher an der I. Med. Klinik bzw. der Med. Poliklinik der Universität München absolviert.

